Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock
(Direktor: Professor Dr. E. Frey).

Die narkotische Grenzkonzentration am Darm von kortikalen und thalamischen Schlafmitteln

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Helene Paetzold
Zahnärztin aus Darmstadt

Rostock
Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei
1930

Referent: Professor Dr. E. Frey.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

LITERATUR.

Auf Grund umfassender Arbeiten ist es Pick[1]) und seinem Mitarbeiter Molitor[2]) gelungen, verschiedene Narkotika in bezug auf ihren Angriffspunkt im Zentralnervensystem zu unterscheiden. Es gibt demnach „kortikale" und „thalamische" Schlafmittel, d. h. zur ersten Gruppe gehören diejenigen Hypnotika, die ihren vorzugsweisen Angriffspunkt an der Großhirnrinde haben, zur zweiten diejenigen, die vorzugsweise am Hirnstamm angreifen und ein spezifisches Verhalten zu bestimmten vegetativen Regulationszentren zeigen.

Sie stellten fest, daß Paraldehyd und Chloralhydrat auf Erregungszustände der Großhirnrinde von besonderem Einfluß sind, während die Barbitursäurederivate, Veronal, Medinal, Luminal, Luminalnatrium mehr die veränderte Funktion des Schlafsteuerungsapparates beeinflussen (Greisenschlaf).

Weitere Arbeiten[3]) zeigten wiederum die Möglichkeit einer Unterscheidung der beiden Gruppen, so z. B. fanden sie gelegentlich ihrer Untersuchungen über die zentrale Regulation der Wasserdiurese, daß Chloretonnarkose die Wasserdiurese einschränkt, während sie durch die Paraldehydnarkose in keiner Weise gehemmt wird. Bei kombinierter Chloreton-Paraldehydnarkose konnte das Paraldehyd die diuresehemmende Wirkung des Chloretons nicht aufheben. Aus der Tatsache, daß das Paraldehyd keine Diuresehemmung hervorruft im Gegensatz zum Chloreton zieht er den Schluß, daß die Chloretonwirkung in andern Teilen des Gehirns zu suchen ist als in der Großhirnrinde, in der das Paraldehyd

---

1) Pick, Sonderbeilage der Wiener klinischen Wochenschr., Bd. 40, Heft 23.

2) Molitor, Wiener klin. Wochenschr., 1921, Heft 26.

3) Molitor u. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1925, Bd. 107, S. 185.

seine Wirkung entfaltet. Also wäre demnach Chloreton zur Gruppe der „Hirnstammittel" zu zählen, wie die Barbitursäurederivate.

Molitor[4]) beschäftigte sich weiterhin mit der Wirkung von Chloreton und Isopral auf das Apomorphinerbrechen, er fand, daß Chloreton schon auf das Brechzentrum lähmend wirkte, ehe seine Wirkung auf die Großhirnrinde eintrat. Nicht so einfach gelang der Beweis beim Isopral, hier trat die Wirkung auf das Brechzentrum erst bei der gleichen Dosis ein, wie die Wirkung auf die Großhirnrinde, er konnte dann aber nachträglich die Wirkung auf die Großhirnrinde aufheben mit Coffein und es zeigte sich, daß die Lähmung des Apomorphinerbrechens dann weiter bestehen blieb. Diese Versuche brachten also einen weiteren Beweis für das vorzugsweise Angreifen des Chloretons und seiner Derivate am Hirnstamm.

Eine weitere Arbeit von Pick und Molitor[5]) beschäftigt sich mit Untersuchungen zu der gleichen Frage, und zwar stellen sie hier an Hand von kombinierten Narkosen einen neuen Beweis für den verschiedenen Angriffspunkt verschiedener Narkotika auf. Sie stellten Untersuchungen an mit kombinierten Narkosen von Paraldehyd, Chloreton, Morphin, Bromkalium. In allen Fällen kam es zur Potenzierung der Wirkung. Am wirksamsten war die Kombination Paraldehyd-Chloreton, was sie folgendermaßen erklären: Es wurde sowohl die Großhirnrinde (Paraldehyd) als auch das Schlafsteuerungszentrum (Chloreton) gelähmt, wodurch es zu der hochgradigen Potenzierung kam. Also geben die Versuche einen weiteren Hinweis auf die Theorie des verschiedenen Angriffspunkts dieser Narkotika.

Zur Erklärung dieser Unterschiede beschäftigte sich Keeser[6]) mit dem unmittelbaren Nachweis des betreffen-

4) Molitor, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1926, Bd. 113, S. 102.

5) Pick u. Molitor, ebenda, 1926, Bd. 115, S. 318.

6) E. Keeser, Dtsch. med. Wochenschr., 1928, S. 650, und außerdem E. u. I. Keeser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 125, S. 251.

den Narkotikums in dem spezifischen Hirnteil. Er kuppelte zu diesem Zwecke Barbitursäurederivate mit Eisen und Kupfer und konnte sie auf diese Weise im Gehirn sichtbar machen. Durch intravenöse Injektion von Veronal, Luminal und Diallylbarbitursäure gelang es ihm, diese Stoffe auch auf chemischem Wege in dem spezifischen Hirnteil nachzuweisen. Während die applizierten Schlafmittel im Blut nur 1½ Stunden lang nachgewiesen werden konnten, wurden sie im Gehirn noch 14 Stunden nach der Injektion gefunden. Der Nachweis im Gehirn wurde auf folgende Weise vorgenommen. Das Gehirn der Tiere wurde nach topographisch-anatomischen Gesichtspunkten in kleine Partien zerlegt, die verrieben, angesäuert und mit Chloroform extrahiert wurden. Die auf diese Weise gewonnenen Extrakte wurden der Sublimation mit dem von Kempf angegebenen Apparat unterworfen. Es gelang ihm die Barbitursäurederivate im Zwischenhirn nachzuweisen und zwar hauptsächlich im Thalamusgebiet, weniger zahlreich im Corpus striatum. Nie konnten sie in den Großhirnhemisphären, im Mittelhirn, in der Medulla oblongata, in der Pons und im Kleinhirn unter den angewandten Versuchsbedingungen nachgewiesen werden. Mithin hat er einen deutlichen Beweis erbracht, für die spezifische Speicherung der Barbitursäurederivate im Hirnstamm.

L. Lendle[7]) greift nun neuerdings das Thema auf und beweist an neuen Untersuchungen den „verschiedenen Angriffspunkt einiger Narkotika im Zentralnervensystem". Als Maß der spezifischen Hirnstammwirkung nimmt er die Dosis, die gerade Seitenlage macht und stellt dann diese Dosis in Vergleich mit der narkotischen und der letalen Dosis. In ihrem verschiedenen Verhältnis sieht er den Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit von Hirnstamm bzw. Rückenmark, Medulla oblongata und Mittelhirn.

Er fand dann auf Grund dieser Untersuchungen eine besondere Empfindlichkeit des Hirnstamms und vegetativer Zentren bei denjenigen Narkotika, die auch Pick als „Hirn-

---

7) L. Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 143, S. 108.

stammittel“ bezeichnet (vor allem Veronal-Natrium und Chloreton).

FRAGESTELLUNG.

In der vorliegenden Arbeit soll nun der Versuch gemacht werden, einen eventuellen Unterschied der beiden genannten Gruppen zu finden in bezug auf ihre Wirkung auf ein peripheres Organ mit eigenen Nervenzentren. Die Dosis, die beim peripheren Organ gerade Lähmung bewirkt, soll dann in Vergleich gesetzt werden zur narkotischen bzw. letalen Dosis am Gesamtorganismus und aus einem hierbei eventuell sich ergebenden Unterschied Schlüsse gezogen werden auf eine Unterscheidung der beiden genannten Gruppen.

Wir bedienten uns zu unseren Versuchen ungefähr der gleichen Mittel die Lendle[8]) in der eben genannten Arbeit benutzte, also kamen als Vertreter der „Hirnstammgruppe“ vor allem die Barbitursäurederivate zur Untersuchung, und zum Vergleich: Amylenhydrat, Amylalkohol, Avertin, Chloralhydrat, Paraldehyd, Urethan, Magnesiumsulfat. Von Barbitursäurederivaten wurden Versuche gemacht mit Veronal, Veronalnatrium, Luminal und Luminalnatrium.

Als Versuchsobjekt diente der isolierte Meerschweinchendünndarm.

WEITERE LITERATUR.

Von den zur Untersuchung gekommenen Stoffen sind bereits einige auf ihre Wirkung auf den Säugetierdünndarm untersucht. Aber diese Arbeiten berücksichtigen weniger die Grenzkonzentration des Narkotikums als seine Wirkungen auf die Darmbewegung in den verschiedensten Konzentrationen. Dabei wurde in allen Arbeiten bei allen Narkoticis in kleinen Dosen erregende Wirkung auf die Darmbewegung festgestellt, in größeren hemmende bis lähmende Wirkung.

Sembdner[9]) beschäftigt sich in seiner Arbeit mit „der Wirkung des Chloralhydrats auf den isolierten Säuge-

8) a. a. O.

9) Sembdner, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 155, S. 19.

tierdünndarm". Er machte seine Versuche am nach Magnus isolierten Säugetierdünndarm bei einer Temperatur zwischen 38 und 40°. Er fand, daß Konzentrationen unter 0,05° g auf 100 ccm Tyrodelösung eine rein erregende, und darüber hinausgehende Konzentrationen hemmende oder lähmende Wirkung auf den Darm haben.

Katharina Hecht[10]) machte „Untersuchungen über Konzentration und Wirkung der Narkotika am isolierten Darm". Auch sie arbeitete am nach Magnus isolierten Darm. Sie verwandte zu ihren Untersuchungen ausschließlich das Urethan. Sie wollte damit das Alles- oder Nichtgesetz von der Wirkung der Narkotika auf Nervenzentren und Nerven beweisen. Aber der Muskel wird eher gelähmt als die Nerven, wie sie durch nachträgliche Versuche feststellte, so daß die Untersuchungen ergebnislos blieben. Sie machte dabei ebenfalls die Beobachtung, daß kleine Konzentrationen erregend wirken und die hemmende Wirkung sich proportional der Konzentration ändert.

„Ueber die Wirkung der einwertigen Alkohole auf den überlebenden Kaninchendünndarm" arbeitete Kuno[11]) ebenfalls am nach Magnus isolierten Darm. Er stellte dabei fest, daß die Alkohole um so eher eine hemmende Wirkung auf die Darmbewegung haben, je höher ihr Siedepunkt liegt. Mit den gleichen Versuchen, die er am isolierten Herzen angestellt hat, stimmen diese Ergebnisse überein. Ich komme jetzt zur näheren Besprechung unserer Versuche.

METHODE.

Sämtliche Versuche wurden am Meerschweinchendünndarm ausgeführt, der nach Trendelenburg[12]) isoliert

10) Katharina Hecht, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 113, S. 321.

11) Yas Kuno, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1914, Bd. 77, S. 206.

12) Trendelenburg, Ebenda, 1917, Bd. 81, S. 55.

wurde, d. h. der aus dem Tier herausgenommene Darm wurde in körperwarmer Tyrodelösung aufgenommen und dann kühl aufbewahrt. So blieb der Darm etwa 5 bis 6 Stunden gebrauchsfähig.

Die verwendete Apparatur bestand aus einem Wasserbad, das mit Thermometer und Temperaturregulator versehen war und durch Gas erwärmt wurde. In diesem Wasserbad hing das Versuchsgefäß, ein Becherglas, das etwa 100 ccm Flüssigkeit faßte. Darüber war an einem Universalstativ die Trendelenburgische Apparatur befestigt und zwar so, daß sie beim Senken des Stativs in das Versuchsgefäß tauchte. Die Trendelenburg'sche Apparatur besteht aus zwei Glasröhren, deren untere Enden rechtwinklig abgebogen sind und einander zugekehrt liegen. Die oberen Enden waren mit je einem Gummischlauch verlängert. Der eine wurde durch eine Klemme verschlossen, der andere endete in einem Trichter, der an einem Stativ befestigt war. Auch er konnte durch eine Klemme verschlossen werden.

Zu Beginn der Versuche wurde das Wasserbad auf 38° erwärmt und während des Versuchs stets genau auf dieser Temperatur gehalten. so daß Schwankungen der Kurve infolge von Temperaturschwankungen völlig auszuschließen waren. Die beiden unteren einander zugekehrten Enden der Glasrohre wurden mit einem etwa 3 cm langen Gummischlauch verbunden und die Glasrohre vom Trichter aus durch Oeffnen der Klemme am andern Ende mit Tyrodelösung durchspült und vollständig gefüllt. Darauf wurden beide Klemmen geschlossen und der Trichter gesenkt. Nun konnte der kleine Gummischlauch entfernt werden, ohne daß Tyrodelösung ausfloß. Das Versuchsgefäß wurde mit 100 ccm Tyrodelösung ebenfalls gefüllt.

Die Tyrodelösung ist eine dem Blut isoionische und isotonische Salzlösung und besitzt außerdem annähernd dieselbe $H^{\cdot}$-Konzentration wie das Blut. Sie wird zu Beginn der Versuche aus vier Teilen Tyrode I und einem Teil Tyrode II frisch hergestellt. Tyrode I setzt sich zusammen aus:

Na Cl	50,0
K Cl	1,25
$Ca Cl_2$	1,25
$Mg Cl_2$	0,625
aqua dest. ad	5000,0

und Tyrode II setzt sich zusammen

$Na H_2 Po_4$	1,25
$Na CO_3$	25,0
aqua dest. ad	5000,0

Nun wurde ein etwa 3 cm langes Stück Meerschweinchendünndarm zwischen den beiden Enden der Glasröhren angebunden und in der Mitte vermittels einer Klemme, die an einem in seiner Länge variablem Faden aufgehängt war, direkt mit einem Schreibhebel verbunden. Darauf wurde das Ganze in das Versuchsgefäß gesenkt und Luft in das Versuchsgefäß eingeleitet.

Da nun der Dehnungsreiz und insbesondere die Geschwindigkeit des Dehnungsreizes nach Trendelenburg[13]) gerade das ausschlaggebende Moment zum Zustandekommen der Peristaltik ist, wurde auf den Darm ein Dehnungsreiz ausgeübt. Und zwar geschah das in diesem Fall durch Oeffnen der nach dem Trichter zu gelegenen Klemme und langsames Heben des Trichters. In den meisten Fällen wurde die Peristaltik des Darms sofort in dem Moment ausgelöst, in dem der Darm sich entfaltete. Dieser Dehnungsreiz erschien in den meisten Fällen der geeignetste zum Zustandekommen der peristaltischen Bewegungen.

Die nun einsetzende Darmbewegung wurde auf ein Kymographion übertragen.

Nachdem wir so kurze Zeit die normale Darmbewegung verzeichnet hatten, wurde die Tyrodelösung vorsichtig aus dem Versuchsgefäß abgesaugt und sofort danach die Lösung des zu untersuchenden Narkotikums eingefüllt, ebenfalls wieder 100 ccm. Vorher war die Versuchslösung auf genau 38° in einem Wasserstand erwärmt worden. Vor Beginn eines

13) a. a. O.

jeden Versuches wurde die jeweilig zu untersuchende Lösung frisch angefertigt.

Wir ließen die Lösung des Narkotikums im allgemeinen etwa 5 Minuten einwirken. Trat nach dieser Zeit noch keine Lähmung ein, dann betrachteten wir die Konzentration als noch nicht lähmend bzw. nicht mehr lähmend. Die genauen Einwirkungszeiten sind aus den Kurven ersichtlich und werden auch bei der Beschreibung der einzelnen Versuche besondere Erwähnung finden.

Nach dieser Zeit wurde die Lösung wieder vorsichtig abgesaugt und mit körperwarmer Tyrodelösung durchspült. Das wurde nach jedem Versuch durchgeführt, um genau kontrollieren zu können, ob die Beeinflussung der Kurve auch in der Tat nur durch das Narkotikum hervorgerufen war.

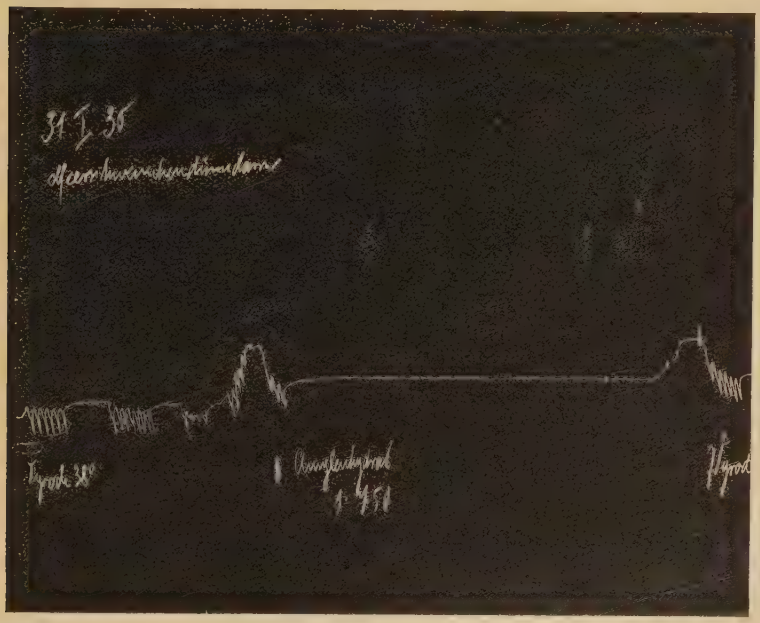
Zu jedem Versuch wurde ein neues Präparat verwendet, um Kumulations- und Ermüdungserscheinungen vollständig ausschließen zu können. Dabei wurden nach Entfernung des gebrauchten Darmstückes die Glasrohre durch Heben des Trichters und Oeffnen der Klemmen vollständig geleert, dann wieder mit dem kleinen Gummistück verbunden und erneut mit Tyrodelösung durchspült und gefüllt. Auf diese Weise wurde jede Spur des vorher benutzten Narkotikums entfernt. Auch das Versuchsgefäß wurde vor jedem Versuch mit frischer Tyrodelösung gefüllt.

VERSUCHE.

1. Amylenhydrat.

Wir begannen die Versuche mit Amylenhydrat, dem tertiären Alkohol der Amylreihe = Dimethylaethylcarbinol. Wir stellten uns zunächst eine Lösung her von einem Teil Amylenhydrat auf 10 000 Teile Tyrodelösung und fanden für diese Konzentration keinerlei lähmende Beeinflussung. Im zweiten Versuch verwendeten wir eine Lösung von 1 : 1000, auch hier konnte noch keine endgültige Lähmung festgestellt werden, obwohl die Beeinflussung schon deutlich ersichtlich war. Die Lösung 1 : 850 ergab wiederum noch keine voll-

ständige Lähmung, auch hier war aber die Beeinflussung in lähmender Hinsicht deutlich zu erkennen, die Kontraktionen wurden kleiner und die Schübe in denen der Darm auch schon vor der Zugabe der Lösung schrieb weiter auseinander gezogen.



Anlage 1.

Jedoch bei der Konzentration 1 : 750 war eine deutliche absolute Lähmung ersichtlich. Die Lähmung ging allmählich zurück, da das Amylenhydrat ja eine flüchtige Substanz ist und mit der Zeit durch den durchgeblasenen Luftstrom entfernt wird. Jedoch in einer Reihe von Versuchen, sogar der Mehrzahl, blieb die Lähmung 5 Minuten lang bestehen und wurde dann durch Spülung beseitigt.

Da die Konzentration 1 : 750 in jedem Falle eine Lähmung hervorrief, die Konzentration 1 : 850 dagegen noch nicht, so konnte die Konzentration 1 : 750 mit Sicherheit als Grenzkonzentration betrachtet werden. (1.) Zur Siche-

rung wurde noch ein Versuch mit einer Lösung von 1 : 500 vorgenommen, die eine intensive Lähmung hervorrief, die sich langsamer wie die vorhergehende nach der Spülung erholte.

Wir bezogen alle Grenzkonzentrationen auf 1000, um sie dann bei der Zusammenstellung leichter mit der Grenzkonzentration pro kg Tier vergleichen zu können, erhielten dann also für das Amylenhydrat als wirksame Grenzkonzentration 1,33 : 1000.

2. Isoamylalkohol.

Als nächstes untersuchten wir den Isoamylalkohol auf seine narkotische Wirkung auf den Darm. Wir begannen die Versuche mit einer Lösung von 1 : 500. Dabei beobachteten wir eine prompt einsetzende Lähmung, die auch nach der Spülung nicht beseitigt werden konnte. Als nächste Konzentration wählten wir eine Lösung von 1 : 1250 bei der ebenfalls sofort nach Zugabe des Narkotikums eine Lähmung eintrat, die sich aber durch Spülung sofort beseitigen ließ. Bei einer Konzentration von 1 : 1500 war dasselbe der Fall.

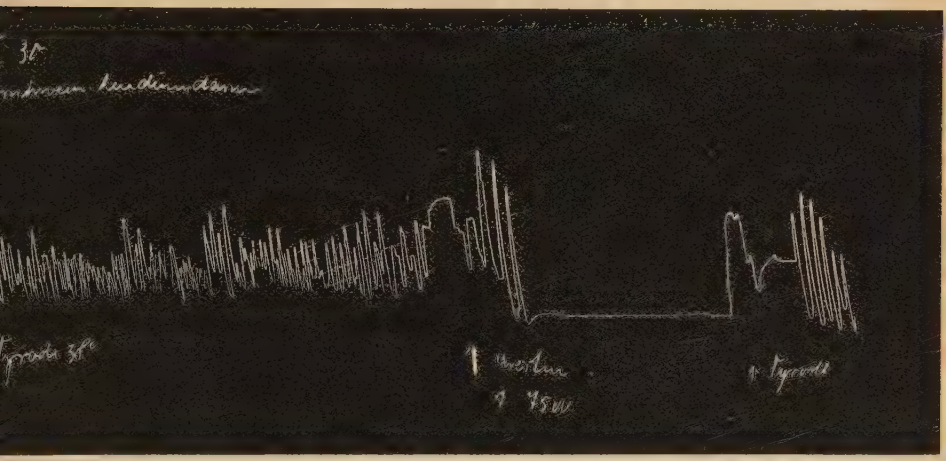
Nun wurde zunächst einmal eine sehr stark verdünnte Konzentration versucht, bei der zu erwarten war, daß keine Lähmung mehr eintreten würde, und zwar eine Lösung von 1 : 5000. In der Tat war nach 5 Minuten noch kein lähmender Einfluß bemerkbar. Also war die Grenzkonzentration zwischen 1 : 1500 und 1 : 5000 zu suchen. Die Konzentration 1 : 2500 ergab noch eine Lähmung, die allerdings nicht mehr prompt nach Zugabe einsetzte, sondern erst nach einer Minute. Dasselbe war der Fall bei der Konzentration 1 : 3000 und 1 : 4000, also mußte die Konzentration 1 : 4000 als Grenzkonzentration betrachtet werden, was sich auch bestätigte in einer Reihe von Kontrollversuchen.

Auf 1000 bezogen ergäbe das also als wirksame Minimaldosis für den Isoamylalkohol 0,25 : 1000.

3. Avertin.

Darauf kam das Avertin zur Untersuchung. Wir fingen an mit einer Lösung von 1 : 1000, dabei trat sofortige Lähmung ein, die sich erst einige Zeit nach der Spülung mit

Tyrodelösung wieder verlor. Eine Lösung von 1 : 1500 ergab das gleiche Resultat und auch eine Lösung von 1 : 4000 ergab noch eine vollständige Lähmung. Hier wurden jedoch schon einige Kontraktionen nach dem Zusatz des Narkotikums beobachtet. Die Lähmung trat erst nach einer halben Minute ein und wurde ebenfalls noch nicht direkt nach der Spü-



Anlage 2.

lung aufgehoben, sondern erst eine Minute danach. Bei der Konzentration 1 : 5000 waren die Zacken direkt nach Zusatz des Narkotikums genau so hoch wie zuvor in Tyrodelösung. Während sie bei den vorhergehenden Lösungen etwas verkleinert waren, aber nach einer Minute trat auch hier vollständige Lähmung ein, die bei der Spülung mit Tyrodelösung dieses Mal sofort aufgehoben wurde.

Um zu langes Suchen zu vermeiden, wurden jetzt zunächst Versuche gemacht mit Konzentrationen, von denen anzunehmen war, daß sie nicht mehr lähmen würden, also 1 : 40 000, 1 : 30 000, 1 : 20 000 und 1 : 10 000. Bei allen diesen Lösungen beobachteten wir anfänglich eine deutliche Excitation, die dann allmählich mehr oder minder genau wieder zur normalen Kurve herabsank.

Folglich war die Grenzkonzentration zwischen 1 : 5000 und 1 : 10 000 zu suchen. Sowohl bei der Konzentration 1 : 6000 wie auch bei 1 : 7500 trat Lähmung ein und zwar in beiden Fällen nach einer Minute. Im zweiten Falle ist der Lähmung eine Excitation voraufgegangen. Wir können also die Konzentration 1 : 7500 als Grenzkonzentration des Avertins betrachten. (2.) Auf 1000 bezogen ergäbe es also als wirksame Minimalgrenze: 0,13 : 1000.

4. Chloralhydrat.

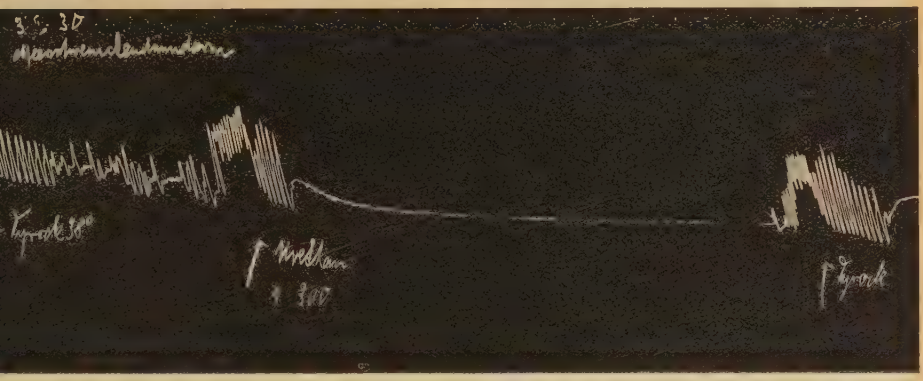
Dann bestimmten wir die Grenzkonzentration des Chloralhydrats. Es stellt die Verbindung dar von Chloral mit einem Molekül H_2O. Der erste Versuch wurde mit einer Lösung von 1 : 1000 gemacht, wobei Lähmung nach 3 Minuten auftrat. Eine Lösung von 1 : 2000 ergab noch keine Lähmung nach 15 Minuten, obwohl eine dauernde Abnahme der Kontrakturen zu beobachten war. Eine Lösung von 1 : 1500 wurde als Grenzkonzentration betrachtet, hier trat ebenfalls Lähmung nach 3 Minuten Einwirkungszeit ein. Eine Excitation wurde hierbei jedoch nicht beobachtet. Zur Sicherung wurden nachträglich noch Versuche mit Konzentrationen von 1 : 800 gemacht, bei denen die Lähmung sofort eintrat und nur schwer zu beseitigen war durch Spülung. Auch die größeren Verdünnungen, beginnend mit 1 : 2000, blieben sämtlich ohne Lähmung, so daß also die gleich zu Anfang gefundene Grenzkonzentration 1 : 1500 sich als richtig erwies.

Auf 1000 bezogen ergibt sich also als Grenzkonzentration für Cholralhydrat 0,66 : 1000.

5. Paraldehyd.

Die nun folgenden Versuche wurden mit Paraldehyd angestellt, das das Polymerisationsprodukt von 3 Molekülen Acetaldehyd CH_3COH darstellt. Bei einer Lösung von 1 : 5000 war nach 15 Minuten noch keinerlei Lähmung zu beobachten. Eine Lösung von 1 : 1250 verursachte ebenfalls nach 11 Minuten noch keine Lähmung. Dasselbe war der Fall bei einer Lösung von 1 : 1000 und auch eine Konzentration von 1 : 750 führte nur zu einer Verkürzung der Kontraktionen, aber nicht

zu einer Lähmung. Erst bei einer Konzentration von 1 : 625 trat Lähmung ein und zwar nach einer Minute. Durch Spülung konnte diese Lähmung sofort behoben werden. Folglich ist die Konzentration 1 : 625 als Grenzkonzentration aufzufassen. In andern Versuchen trat bei der Konzentration 1 : 625 die Lähmung erst nach einigen Minuten ein und auch bei der Konzentration 1 : 500, die nachträglich zur Sicherung noch



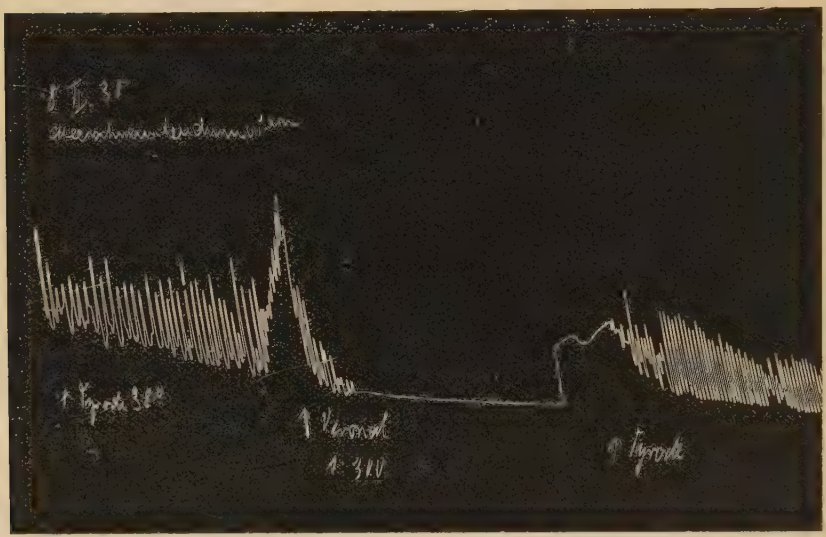
Anlage 3.

versucht wurde, trat die Lähmung erst nach 4,5 Minuten ein. Trotzdem ist aber die Konzentration 1 : 625 als Grenzkonzentration zu bezeichnen, denn innerhalb von 5 Minuten erhielten wir immer eine Lähmung. Bei längerer Einwirkung der lähmenden Konzentration hörte die Wirkung allmählich auf, denn das Paraldehyd als flüchtige Substanz wurde, wie wir es schon beim Amylenhydrat beobachtet hatten, mit dem Luftstrom entfernt. Wir haben also die Grenzkonzentration auf 1 : 625 festgelegt, das ergibt auf 1000 bezogen als wirksame Minimaldosis für das Paraldehyd 1,6 : 1000.

6. Urethan.

Als nächste Substanz untersuchten wir das Urethan auf seine Wirksamkeit auf den Darm. Wir fingen an mit einer Lösung von 1 : 1000. Sie zeigte nach 10 Minuten noch keinerlei Lähmungserscheinungen, jedoch waren die Kontraktionen

schon deutlich verkleinert. Eine Lösung von 1 : 500 bewirkte ebenfalls nach 9 Minuten noch keine Lähmung, aber die Kontraktionen wurden hier seltener. Erst die Konzentration 1 : 300 zeigte eine deutliche Lähmung, die nach 1,5 Minuten auftrat und durch Spülung sofort zu beseitigen war. (3.)



Anlage 4.

Manche Versuche zeigten bei dieser Konzentration eine anfängliche Excitation. Wir konnten also die Konzentration 1 : 300 als lähmende Grenzkonzentration des Urethans bezeichnen. Auf 1000 bezogen ergäbe es 3,3 : 1000.

7. Veronal.

Und nun kamen Veronallösungen zur Untersuchung. Da das Veronal in Wasser schwer löslich ist, wurden die Lösungen unter Erwärmen auf etwa 50° hergestellt. Wir begannen zunächst mit einer Lösung von 1 : 1000. Es zeigte sich nach 10 Minuten noch keine Lähmung. Auch bei einer

Lösung von 1 : 750 war keine Lähmung zu beobachten und auch keine merkliche Beeinflussung der Kontraktionen zu erkennen. Eine Lösung von 1 : 600 zeigte eine geringe Abnahme der Kontraktionshöhe aber noch keinerlei Lähmung nach 10 Minuten. Auch bei einer Konzentration von 1 : 500 zeigte sich Abnahme der Kontraktionsgröße. Allerdings blieb in einem Falle sogar hier noch die Kurve vollständig unbeeinflußt. Nach 9 Minuten trat bei der Konzentration von 1 : 500 noch keine Lähmung ein. In einem Versuch ließen wir diese Konzentration sogar eine halbe Stunde einwirken, ohne daß eine Lähmung eingetreten wäre. Wir machten diesen Versuch, weil das Ergebnis erstaunlich erschien im Hinblick auf die Wirksamkeit des Veronals am Gesamtorganismus. Die Versuche wurden alle noch einmal wiederholt mit dem Präparat einer anderen Firma, was zu denselben Ergebnissen führte.

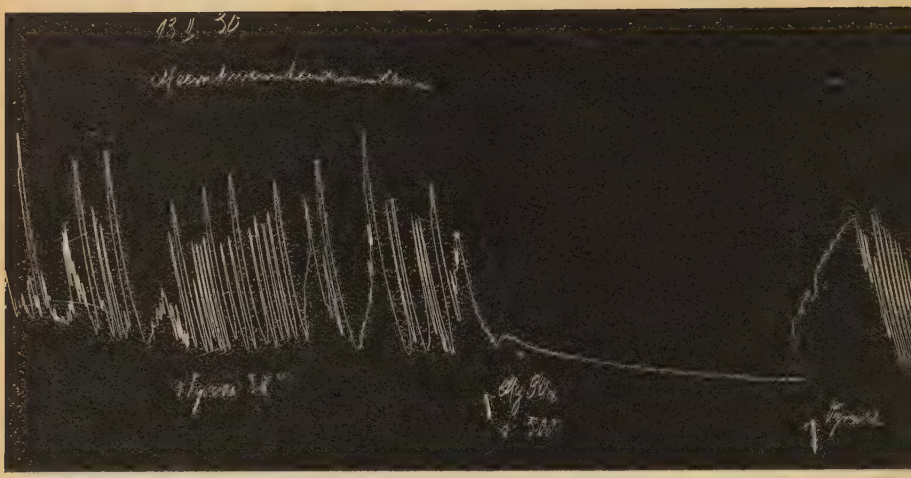
Erst bei einer Konzentration von 1 : 300 erhielten wir eine Lähmung und zwar in jedem Falle nach einer Minute. Nach Spülung trat Erholung ein, nach etwa einer Minute. (4.)

Die lähmende Grenzkonzentration des Veronals liegt also bei 1 : 300. Auf 1000 bezogen ergibt das eine Minimaldosis von 3,33 : 1000.

8. Magnesiumsulfat.

Nun folgten Versuche mit Magnesiumsulfat. Wir versuchten als erstes eine Lösung von 1 : 1200, wobei keine Lähmung zu beobachten war nach einer Einwirkungszeit von 7 Minuten. Aber der hemmende Einfluß des Narkotikums war schon erkennbar. Auch eine Konzentration von 1 : 750 wirkte sofort hemmend, aber nach 6,5 Minuten noch nicht lähmend. Dagegen rief eine Lösung von 1 : 500 in jedem Falle sofortige Lähmung hervor. Auf Spülung trat in kurzer Zeit Erholung ein. (5.)

Wir bezeichneten also diese Konzentration als Grenzkonzentration, und hätten somit die Minimaldosis für Magnesiumsulfat bei 2 : 1000.



Anlage 5.

9. Luminal.

Nun kamen Lösungen von Luminal, der Phenylaethylbarbitursäure, zur Untersuchung. Wir fanden dafür bei einer Konzentration von 1 : 500 prompte Lähmung, die erst lange Zeit nach der Spülung wieder aufgehoben wurde. Bei einer Lösung von 1 : 1000 trat Lähmung nach 0,5 Minuten ein, die ebenfalls relativ schwer durch Spülung zu beseitigen war Eine Lösung von 1 : 2000 wirkte lähmend nach einer Minute. Eine Lösung von 1 : 4000 rief nach 9 Minuten keinerlei lähmende Einwirkungen mehr hervor.

Die gerade noch wirksame Konzentration liegt also beim Luminal bei 1 : 2000. Auf 1000 bezogen ergibt sich als Minimaldosis 0,05 : 1000.

10. Veronalnatrium.

Nun untersuchten wir das Veronalnatrium = Medinal. Wir fanden dabei, daß es unwirksamer war als das Veronal. Und zwar stellte sich heraus, daß das Medinal in derselben Konzentration wie das Veronal noch keine lähmende Wir-

kung zeigte. Der erste Versuch wurde mit einer Lösung von 1 : 1000 gemacht, wobei selbstverständlich noch keine Wirkung beobachtet wurde. Aber es trat auch keine Excitation auf, wie überhaupt bei allen Versuchen mit Barbitursäurederivaten keine Excitation beobachtet wurde, selbst nicht bei Verdünnungen, die weit von der Grenzkonzentration entfernt waren.

Dann wurde eine Lösung von Veronalnatrium 1 : 300 benutzt, die ebenfalls noch keine Lähmung hervorrief. Da aber die Konzentration 1 : 300 beim Veronal schon lähmend wirkte, wurde dieselbe Konzentration in einer Reihe von Versuchen wiederholt, aber immer wieder kam es zu demselben Ergebnis. Und sogar eine Lösung von 1 : 200 hatte nach 5 Minuten noch keine lähmende Wirkung, was sich ebenfalls durch mehrere Versuche bestätigte. Erst die ganz außergewöhnlich starke Konzentration von 1 : 100 rief endgültige Lähmung hervor, die nach 3,5—4 Minuten einsetzte und durch Spülung sehr schwer aufzuheben war. Frühestens nach 5 Minuten trat Erholung ein.

Die Konzentrationen 1 : 100 kann also als Grenzkonzentration des Veronalnatriums bezeichnet werden. Auf 1000 bezogen ergibt das als Minimaldosis 10 : 1000.

11. Luminalnatrium.

Aehnliche Resultate ergab das Luminalnatrium. In der gleichen Konzentration, in der Luminal lähmend wirkte, also in einer Lösung von 1 : 2000, wirkte das Natriumsalz noch nicht lähmend. Auch bei einer Konzentration von 1 : 1000 ließ es noch keine lähmende Wirkung erkennen. Und selbst die Konzentration 1 : 500 wirkte nach 10 Minuten ebenfalls noch nicht lähmend. Erst bei einer Lösung von 1 : 300 wurde Lähmung beobachtet und zwar immer nach etwa 2 Minuten. Auch hier trat, wie bei der lähmenden Konzentration des Medinals die Erholung erst relativ lange Zeit nach der Spülung auf, etwa nach 3 Minuten.

Es ergab sich also als narkotische Grenzkonzentration für das Luminalnatrium eine Lösung von 1 : 300, was auf 1000 bezogen 3,3 : 1000 ergibt.

Zusammenstellung der gefundenen Werte:

1.	Amylenhydrat	1,3 : 1000
2.	Isoamylalkohol	0,25 : 1000
3.	Avertin	0,13 : 1000
4.	Chloralhydrat	0,66 : 1000
5.	Paraldehyd	1,6 : 1000
6.	Urethan	3,3 : 1000
7.	Veronal	3,3 : 1000
8.	Magnesiumsulfat	2 : 1000
9.	Luminal	0,5 : 1000
10.	Medinal	10 : 1000
11.	Luminalnatrium	3,3 : 1000

Wir suchten nun nach einer Erklärung für diese relativ geringe Wirksamkeit des Veronal- und Luminalnatriums. Es lag nahe, dieselbe in der Alkaleszens der Lösungen dieser beiden Stoffe zu suchen.

Wir bestimmten aus diesem Grunde zunächst einmal die H'-Konzentration dieser Lösungen. Wir bedienten uns hierzu des Folienkolorimeters nach Wulff. Es ergab sich zunächst für unsere Tyrodelösung ein p_H von 7,3. Tyrodelösung, die schon einen Tag gestanden hatte, zeigte ein p_H von 8,1. Aus diesem Grunde war es nötig, die Lösung täglich frisch herzustellen, um genaue Ergebnisse zu erzielen.

Eine Lösung von Veronal in Tyrode ergab keine Verschiebung dieser H'-Konzentration, also 7,3 p_H. Dasselbe war der Fall bei der Luminal-Tyrodelösung, die also auch 7,3 p_H hat. Jedoch die Veronalnatrium-Tyrodelösung ergab eine wesentliche Verschiebung und zwar bis 8,4 p_H. Ebenfalls die Luminalnatrium-Tyrodelösung war weit alkalischer. Sie zeigte ein p_H von 8,1. Wir bestimmten diese Werte bei Lösungen von 18°.

Zum Beweis, daß die Unwirksamkeit der beiden letzten Stoffe in der Tat durch die Alkaleszens ihrer Lösungen bedingt sei, machten wir nun folgende Versuche: Wir stellten

uns nach Rohde und Saito[14]) eine Salzlösung her mit geringerer Alkaleszens, wie die unserer Tyrodelösung. Und zwar benutzten wir 580 ccm der Lösung C = Phosphorsäurelösung, 420 ccm der Lösung B = Natriumcarbonatlösung und 5 ccm der Lösung A = Chloridlösung.

Wir erhielten dann eine Lösung vom p_H 7,1 bei Zimmertemperatur. Wir versuchten zunächst, ob der Darm in dieser Lösung ebensogut arbeitete wie in der vorher benutzten Tyrodelösung. In der Tat erhielten wir ebensogute Kurven und es zeigte sich auch keine Abnahme der Kontraktionshöhe bei längerer Einwirkung der Lösung. Die Lösung erwies sich also als brauchbar.

Wir stellten uns nun hiermit eine Lösung von Veronal her, und bestimmten noch einmal die H'-Konzentration, die sich wieder als unverändert erwies, also 7,1 p_H.

Da zeigte sich nun, daß die Lösung 1 : 300 ebenso wie die der Veronal-Tyrodelösung lähmend wirkte. Die Lähmung hielt noch 3 Minuten nach der Spülung vor, was schon auf eine intensivere Wirkung hinwies. Aber auch die Lösung 1 : 500 wirkte hier noch lähmend. Größere Verdünnungen wirkten nicht mehr lähmend.

Nun stellten wir uns noch eine Lösung von Luminal in der Lösung nach Rohde und Saito her, und zwar zunächst auch hier wieder dieselbe Konzentration, die in Tyrodelösung lähmend wirkte. Auch hier fanden wir die H'-Konzentration wieder unverändert, also 7,1 p_H. Es trat sofort Lähmung ein. Die Konzentration 1 : 4000 lähmte ebenfalls noch und zwar nach 4 Minuten. Größere Verdünnungen wirkten nicht mehr lähmend.

Wir haben also eindeutig bewiesen, daß die Wirksamkeit des Veronals und seiner Derivate von der Alkaleszens ihrer Lösungen abhängig ist. Und zwar steigt die Wirksamkeit mit abnehmender Alkaleszens.

Zur besseren Uebersicht fassen wir dieses Ergebnis noch einmal in Tabellenform zusammen:

---

14) Rohde u. Saito, Zeitschrift f. d. gesamte experim. Med., Bd. 38, Heft 4—6, S. 563, 1923.

Narkotikum	p_H	narkotische Grenzkonzentration
Veronal in Lösungen nach Rohde und Saito	7,1	1 : 500
Veronal-Tyrodelösung	7,3	1 : 300
Veronalnatrium-Tyrodelösung	8,4	1 : 100
Luminal in Lösungen nach Rohde und Saito	7,1	1 : 4000
Luminal-Tyrodelösung	7,3	1 : 2000
Luminalnatrium-Tyrodelösung	8,1	1 : 300

VERGLEICH DER NARKOTISCHEN GRENZKONZENTRATION AM DARM MIT DER NARKOTISCHEN BZW. LETALEN DOSIS AM GESAMTORGANISMUS.

Zum Vergleich werden hauptsächlich die Ergebnisse der Lendle'schen Untersuchungen[15]) herangezogen, weil in unseren Versuchen in der Hauptsache dieselben Narkotika zur Untersuchung gelangten, die er zu seinen Arbeiten benutzte. Er machte seine Versuche an Ratten und zwar sind die angegebenen Werte die Dosen pro kg bei intraperitonealer Injektion. Wir stellen zum Vergleich die narkotische Grenzkonzentration am Darm einerseits, die Reflexlosigkeits- und letale Dosis andererseits.

Die übrigen Werte, also die narkotische und letale Dosis bei Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Frosch sind dem „Handbuch für biologische Arbeitsmethoden" von Abderhalden entnommen, das eine „Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere" von Flury und Zernik bringt. Die je-

15) L. Lendle, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1928, Bd. 132, S. 214.

weilige Literatur wird dann in den einzelnen Fällen noch Erwähnung finden.

1. Amylenhydrat.

Beim Amylenhydrat haben wir als narkotische Grenzkonzentration für den Darm 1,3 : 1000 gefunden. Lendle gibt als Reflexlosigkeitsdosis 0,9 ccm pro kg Ratte an, als letale Dosis 1,6 ccm. Wir vergleichen also:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{1{,}3}{0{,}9} = 1{,}44$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{1{,}3}{1{,}6} = 0{,}81$$

Pro kg Kaninchen[16]) beträgt die nark. Dosis 1 g, pro kg Meerschweinchen ebenfalls 1 g. Wir haben also:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{1{,}3}{1{,}0} = 1{,}3$$

Meerschweinchen.

Die letale Dosis pro kg Hund[16]) wird mit 1,5 angegeben, das gleiche pro kg Kaninchen[16]) und Meerschweinchen[16]). Wir haben also zu vergleichen:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{1{,}3}{1{,}5} = 0{,}87$$

Kaninchen

Meerschweinchen.

2. Isoamylalkohol.

Als narkotische Grenzkonzentration am Darm für den Isoamylalkohol haben wir die Konzentration 0,25 : 1000 gefunden. Lendle gibt als narkotische Dosis pro kg Ratte 0,74 ccm an und als letale Dosis 1,1 ccm. Der Quotient ergibt dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}25}{0{,}74} = 0{,}34$$

16) Heffter, Handb. d. exper. Pharm., Berlin, 1923, I, S. 428.

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}25}{1{,}1} = 0{,}23$$

Als letale Dosis pro kg Hund [17]) bei Gabe per os 1,95 g. Wir vergleichen dann also:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{0{,}25}{1{,}95} = 0{,}13$$

3. Avertin.

Für Avertin haben wir am Darm als Grenzkonzentration 0,13 : 1000 gefunden. Pro kg Ratte beträgt die narkotische Dosis nach Lendle 0,27 g, die letale Dosis 0,45 g. Der Vergleich ergibt dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}13}{0{,}27} = 0{,}48$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}13}{0{,}45} = 0{,}29$$

Beim Kaninchen [18]) liegt die letale Dosis bei Gabe per os bei 2 g, Rectal bei 0,5 g. Wir haben also zu vergleichen:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen per os}} = \frac{0{,}13}{2} = 0{,}065$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen pro rectal.}} = \frac{0{,}13}{0{,}5} = 0{,}26$$

4. Chloralhydrat.

Für Chloralhydrat ergab sich als Dosis narkotika am Darm 0,66 : 1000. Bei Lendle finden wir als narkotische Dosis pro kg Ratte 0,36 g, als letale Dosis pro kg Ratte 0,55 g. Wir vergleichen:

17) Heffter, I, S. 383.

18) Eichholtz, Dtsch. med. Wochenschr., 1927, S. 711.

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}66}{0{,}36} = \underline{1{,}83}$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{0{,}66}{0{,}55} = \underline{1{,}2}$$

Pro kg Hund [19]) und Meerschweinchen [20]) beträgt die narkotische Dosis 0,3 g. Wir vergleichen also:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Meerschweinchen.}} = \frac{0{,}66}{} = \underline{2{,}2}$$

Pro kg Kaninchen [21]) beträgt die narkotische Dosis 0,4 g. Wir vergleichen dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{0{,}66}{0{,}4} = \underline{1{,}65}$$

Die letale Dosis pro kg Kaninchen beträgt bei subkutaner Injektion 1 g. Der Vergleich ergibt dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{0{,}66}{1} = \underline{0{,}66}$$

5. Paraldehyd.

Die narkotische Grenzkonzentration für Paraldehyd am Darm beträgt 1,67 : 1000. Nach Lendle ist die narkotische Dosis pro kg Ratte 1,1 ccm, die letale Dosis pro kg Ratte 1,35 ccm. Wir haben also in Vergleich gesetzt:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{1{,}67}{1{,}1} = \underline{1{,}52}$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{1{,}67}{1{,}35} = \underline{1{,}24}$$

---

19) Pawlow, in Tigerstedt, Handb. d. physiol. Meth., I, Leipzig, 1911.

20) Noé und Heffter.

21) R. Lewin nach Heffter.

6. Urethan.

Die Dosis Narkotika am Darm von Urethan beträgt 3,3 : 1000. Pro kg. Ratte gibt Lendle als narkotische Dosis 1,65 g an. Als letale Dosis 1,8 g. Wir vergleichen:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{3{,}3}{1{,}65} = 2{,}0$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{3{,}3}{1{,}8} = 1{,}84$$

Als letale Dosis pro kg Hund [22]) finden wir 2,5 g, pro kg Kaninchen [22]) 2 g bei intravenöser Injektion. Wir haben also in Vergleich zu setzen:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{3{,}3}{2{,}5} = 1{,}32$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{3{,}3}{2} = 1{,}65$$

7. Veronal.

Wir fanden als narkotische Dosis am Darm 3,3 : 1000. Pro kg Hund [23]) beträgt die narkotische Dosis 0,2 g. Wir vergleichen dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Hund}} = \frac{3{,}3}{0{,}2} = 16{,}5$$

Pro kg Kaninchen [23]) ist die narkotische Dosis 0,1 g. Wir vergleichen dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{3{,}3}{0{,}1} = 33$$

Als letale Dosis pro kg Hund [24]) finden wir 0,5 g. Pro kg Kaninchen [24]) 0,35 g. Wir vergleichen dann:

22) Fröhner, Pharm. Lehrbuch der Arzneimittellehre, für Tierärzte, Stuttgart, 1921. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1885, Bd. 20, S. 203.

23) Nach Heffter, I, S. 447.

24) Nach Heffter, I, S. 447.

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{3{,}3}{0{,}5} = 6{,}6$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{3{,}3}{0{,}35} = 9{,}43$$

8. Magnesiumsulfat.

Für Magnesiumsulfat haben wir als narkotische Grenzkonzentration am Darm die Lösung 2 : 1000. Bei Lendle finden wir als narkotische Dosis pro kg Ratte 1,0 g. Als letale Dosis ebenfalls 1,0 g. Also vergleichen wir:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. u. letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{2}{1{,}0} = 2{,}0$$

Pro kg Hund [25]) finden wir die Angabe 1,5 g als Dosis narkotika, 1,75 g als Dosis letalis. Wir setzen dann zum Vergleich:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Hund}} = \frac{2}{1{,}5} = 1{,}34$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{2}{1{,}75} = 1{,}143$$

9. Luminal.

Bei Luminal hatten wir die Grenzkonzentration am Darm in der Lösung 0,5 : 1000. Beim Hund [26]) ist die narkotische Dosis 0,045 g, beim Kaninchen [26]) 0,08 g. Durch den Vergleich erhalten wir:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Hund}} = \frac{0{,}5}{0{,}45} = 11{,}11$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg. Kaninchen}} = \frac{0{,}5}{0{,}08} = 6{,}25$$

Als letale Dosis des Luminals pro kg Hund wird 0,15 g angegeben [27]). Beim Kaninchen [27]) 0,175. Wir vergleichen:

25) Fröhner, T. Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte, Stuttgart, 1919. Und Heffter, III.

26) Impens, Dtsch. med. Wschr., 1912, S. 945.

27) Impens, Dtsch. med. Wschr., 1912, S. 945.

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{0{,}5}{0{,}15} = 3{,}34$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{0{,}5}{0{,}175} = 2{,}68$$

10. Medinal.

Für das Medinal haben wir als Grenzkonzentration am Darm die Konzentration 10 : 1000 festgelegt. Nach Lendle beträgt die narkotische Dosis pro kg Ratte 0,4 g. Die letale Dosis pro kg Ratte 0,44 g. Der Quotient ergibt dann:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Ratte}} = \frac{10}{0{,}4} = 25{,}0$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Ratte}} = \frac{10}{0{,}44} = 22{,}7$$

11. Luminalnatrium.

Für das Luminalnatrium endlich haben wir die Konzentration von 3,3 : 1000 als Grenzkonzentration festgestellt. Das Luminalnatrium gilt im allgemeinen [28]) als wirksamer als das Luminal. Wir finden als narkotische Dosis pro kg Frosch [28]) 0,13 g. Wir vergleichen zunächst einmal:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Frosch}} = \frac{3{,}3}{0{,}13} = 25{,}38$$

Wir ziehen dann weiterhin zum Vergleich die narkotischen und letalen Dosen [28]) des Luminals selbst heran und weisen dabei darauf hin, daß das Natriumsalz im allgemeinen noch wirksamer ist als das Luminal. Der Vergleich ergibt:

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Hund}} = \frac{3{,}3}{0{,}045} = 73{,}33$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Nark. Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{3{,}3}{0{,}08} = 41{,}25$$

28) Impens, Dtsch. med. Wschr., 1912, S. 945.

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Hund}} = \frac{3{,}3}{0{,}15} = 22{,}0$$

$$\frac{\text{Nark. Dosis am Darm}}{\text{Letale Dosis pro kg Kaninchen}} = \frac{3{,}3}{0{,}175} = 18{,}86$$

Zur besseren Uebersicht lassen wir noch eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse folgen:

Narkotikum	Nark. Dosis am Darm / Nark. Dos. pr. kg Tier	Nark. Dosis am Darm / letale Dos. pr. kg Tier
Amylenhydrat . .	1,44 : 1,3	0,81 : 0,87
iso-Amylalkohol . .	0,34 :	0,23 : 0,13
Avertin	0,48 : 0,065 0,26	0,29 :
Chloralhydrat . .	1,83 : 2,2 1,65	1,2 : 0,66
Paraldehyd . . .	1,52	1,24
Urethan	2,0	1,84 : 1,32 1,65
Magnesiumsulfat .	2,0 : 1,34	2,0
Veronal	16,5 : 33	6,6 : 9,4
Medinal	25,0	22,0
Luminal	11,11 : 6,25	3,34 : 2,86
Luminalnatrium .	25,38 : 73,33 41,25	22,0 : 18,86

Es erweist sich ein deutlicher Unterschied in der Wirkungsstärke der Veronalderivate von der der übrigen untersuchten Stoffe. Und zwar sind sämtliche Veronalderivate am Darm bedeutend unwirksamer als am Gesamtorganismus.

ERGEBNIS.

Aus dem Vergleich der Grenzkonzentrationen am Darm mit denen pro kg Tier geht also hervor, daß wir einen deutlichen Unterschied in bezug auf die Wirksamkeit der Barbitursäurederivate im Gegensatz zu der der übrigen untersuchten Stoffe gefunden haben. Und zwar hat sich herausgestellt, daß die Barbitursäurederivate am Darm unwirksamer sind als am Gesamtorganismus.

Also ordnen sich die zur Untersuchung gekommenen Stoffe nach der Wirksamkeit am Darm in zwei Gruppen und zwar in dieselben Gruppen, wie sie beim Gehirn festgestellt wurden, d. h. in kortikale und thalamische Schlafmittel.

Wir fanden, daß die Wirksamkeit der Barbitursäurederivate abhängig ist von dem Säuregrad der Lösung, und zwar wird bei größerer Alkaleszens das Wasser ein besseres Lösungsmittel und diese Hypnotika verteilen sich infolgedessen anders zwischen Badflüssigkeit und Nervensubstanz. Es verschiebt sich die Löslichkeit zu Ungunsten der Nervensubstanz.

Es zeigt sich also ein umgekehrtes Verhalten dieser Stoffe wie bei den alkalischen Stoffen, den Alkaloiden, bei denen die Wirksamkeit mit der Alkaleszens der Lösung zunimmt.

In dieser Tatsache wäre vielleicht eine Erklärung zu suchen für das andersartige Verhalten der thalamischen Narkotika im Vergleich zu den übrigen, indem bei ihrer Anlagerung die Alkaleszens des Wirkungsortes eine Rolle spielt.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Die Arbeiten von Pick, Molitor, Keeser und Lendle weisen auf den verschiedenen Angriffspunkt einiger Narkotika im Zentralnervensystem hin. Es sollte nun versucht werden, einen Unterschied der beiden Gruppen durch einen Vergleich ihrer Grenzkonzentration am Darm mit der am Gesamtorganismus festzustellen.

2. Es wurden Untersuchungen angestellt, in denen die narkotische Grenzkonzentration von Amylenhydrat, Isoamylalkohol, Avertin, Chloralhydrat, Paraldehyd, Urethan, Magnesiumsulfat, Veronal, Veronalnatrium, Luminal und Luminalnatrium am isolierten Meerschweinchendünndarm bestimmt wurde.

3. Die Resultate wurden verglichen mit den Angaben verschiedener Autoren über die narkotischen bzw. letalen Dosen der verschiedenen Narkotika bei verschiedenen Versuchstieren.

4. Es ergab sich, daß die Barbitursäurederivate am Darm erheblich unwirksamer waren als am Gesamtorganismus. Es erwies sich, daß ihre Wirksamkeit abhängig ist von der Alkaleszens ihrer Lösungen und zwar wächst die Wirksamkeit mit Abnahme der Alkaleszens.

5. Daraus ziehen wir den Schluß, daß für die Barbitursäurederivate das Wasser ein besseres Lösungsmittel wird je alkalischer es ist. Wir sehen also das umgekehrte Verhalten wie bei den Alkaloiden. Auf Grund dieser Tatsachen wird die Vermutung ausgesprochen, daß wir hierin einen Hinweis für die spezifischen Anlagerungsstellen der thalamischen Schlafmittel sehen können.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. E. Frey für die Ueberweisung des Themas, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit und Herrn Dr. Ruickoldt für seine Hilfe bei der Anordnung der Versuche meinen ergebensten Dank aussprechen.

LEBENSLAUF.

Als Tochter von Dr. Ernst Paetzold und seiner Ehefrau Helene, geb. Schäfer, bin ich am 20. Januar 1907 in Darmstadt geboren. Ich besuchte von Ostern 1913 bis Ostern 1923 die Viktoriaschule zu Darmstadt. Von Ostern 1923 bis Ostern 1926 die Studienanstalt der Viktoriaschule zu Darmstadt, wo ich Ostern 1926 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1926 studierte ich Zahnheilkunde in München, im Wintersemester 1926/27 und Sommersemester 1927 in Rostock, wo ich am 5. August 1927 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1927/28 besuchte ich die Universität Freiburg und im Sommersemester 1928 sowie im Wintersemester 1928/29 und im Sommersemester 1929 wieder die Universität Rostock. Am 27. November vollendete ich hier das zahnärztliche Staatsexamen und erhielt die Approbation als Zahnärztin.